

소아 Turner증후군 환자에서 신기형의 동반율

연세 대학교 의과대학 소아과학교실

노 광식 · 김 지홍 · 김 병길 · 정 소정 · 김 덕희

< 한 글 요약 >

목 적 : Turner 증후군의 임상양상은 핵형에 따라 차이가 있으며, 특히 왜소증 및 외관상 특징은 X 염색체의 단완의 결실과 관련이 있으며 생식선 부전에 따른 임상증상은 주로 X 염색체의 장완의 결실과 관계가 있다고 알려져 있다. 여러 동반 기형외에도 신기형의 동반도 흔하게 보고되어 왔는데, 과거에는 50% 이상에서 동반된다고 하였으며, 최근에는 염색체 핵형에 따라 차이가 있음이 보고되었다. 이에 저자들은 한국 소아 Turner 증후군 환자에서 신기형의 동반율을 알아보고, 염색체 핵형에 따른 신기형의 동반율에 차이가 있는지 알아 보고자 본 연구를 시작하였다.

방 법 : 염색체 검사를 시행하여 Turner 증후군으로 진단된 81명중 복부 초음파 검사를 시행하여 신기형의 유무를 알아냈던 76명을 대상으로 전형적인 45,XO, mosaicism인 경우, X 염색체의 구조적 이상이 있는 경우로 나누어 신기형의 빈도를 비교 분석하였다.

결 과 :

- 1) 염색체의 핵형은 전형적인 45,XO가 29례로 38%, mosaicism이 30례로 40%, 구조적 이상을 보인 경우가 17례로 22%이었다.
- 2) 각 핵형별 신기형의 동반율은 전형적인 Turner 증후군에서 5례로 17%, mosaicism인 경우 1례로 3.3%, 구조적 이상이 있었던 경우 1례로 6%를 보였다.
- 3) Turner 증후군에서 신기형의 동반율은 76례중 7례로 9.2%이었다.
- 4) 핵형간(전형적인 45,XO vs mosaicism)의 신기형의 동반율에는 통계적 차이는 없었다($p > 0.05$)

결 론 : 한국 소아 Turner 증후군 환자에서의 신기형의 동반율은 다른 외국 보고에 비해 매우 낮으며, 전형적인 45,XO형과 mosaicism Turner 증후군 간에 신기형의 동반율에는 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 전형적인 45,XO 형에서 신기형 동반율이 높은 것을 확인할 수 있었다.

서 론

Turner 증후군은 1930년 Ullrich가 저신장, 림프부종, 익상경(webbed neck), 외반주(cubitus valgus)등을 보이는 8세 여아를 처음으로 보고한 이래 1938년 Turner¹⁾에 의해 외견상 여성이면서 왜소증, 성적 유치증(sexual infantilism), 원발성 무월경, 익상경, 외반주등의 특징을 갖는 7명의 여성을 보고되었고, 1959년 Ford 등²⁾에 의해 염색체형이 45,XO임이 밝혀졌으며, 오늘날 염색체 banding 기술의 진보로 세포 유전학적 핵형이 더욱 세분화 되어 mosaicism인 경우, X 염색체의 구조적 이상이 있는 경우등이 밝혀졌다. 여러 특징외에 신기형의 동반도 흔하게 보고되어 과거 문헌에서는 50% 이상

에서 동반된다고 하였으며^{3,4)} 그 이후 여러 보고에서 33%-60%의 신기형 동반율을 보고하였다.^{5,6)} 최근에 들어 1988년 Lippe 등⁷⁾은 141명의 Turner 증후군 환자에서 47례의 신기형을 확인하여 33%의 동반율을 보고 하였으며 1996년 Flynn 등⁸⁾은 43명의 소아 Turner 증후군 환자에서 복부 초음파를 시행하여 10례의 신기형을 확인하여 24%의 동반율을 보고하였다. 특히 이들은 각 핵형에 따른 Turner 증후군 환자의 신기형의 동반율에 차이가 있음을 보고 하였다. 이에 저자들은 Turner 증후군 환자에서 신기형의 빈도를 알아보고 각 핵형에 따라 신기형의 동반율에 차이가 있는지를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1987년 1월부터 1996년 12월까지 만 10년간 임상 양상으로 Turner 증후군이 의심되었던 소아는 120례였고 이중 81례가 염색체 검사로 확진되었으며 그중 복부 초음파 소견을 확인할 수 있었던 경우가 76례였다.

염색체 검사는 50개 이상의 세포를 검사하여 핵형을 분석하였고 핵형작성 및 표시법은 Denver 체계를 기본으로 하였다. 핵형에 따라 전형적인 45,XO형인 경우, mosaicism인 경우, X 염색체의 구조상의 이상이 있는 경우로 나누었다.

결 과

1) 염색체 검사

염색체 핵형간의 비율은 전형적인 Turner 증후군(45,XO)이 29례로 38%, mosaicism이 30례로 40%, 그리고 isochromosome 등의 구조적 이상(structural aberration)을 보인 경우가 17례로 22%이었다(Table 1).

Table 1. Cytogenetic findings in 76 Turner syndrome

Karyotype	No. of cases(%)
Classic; 45,X	29 (38%)
Variant	
Mosaicism	30 (40%)
X/Xi(Xq)	14
X/XX	8
X/XY	5
X/XXq-	1
X/Xr(Y)	1
X/XXX(11:24)	1
Structural aberration	17 (22%)
Xi(Xq)	16
XXp-	1
Total	76 (100.0)

2) 신기형(renal malformation) 동반율

각 핵형별로 동반된 신기형의 빈도를 보면, 전형적인 Turner 증후군 29례중 마제신(horseshoe kidney)이 2례, axial malrotation이 2례, 신저형성증(hypoplastic kidney)이 1례로 모두 5례에서 신기형이 동반되어 17%의 동반율을 보였으며, mosaicism Turner 증후군 30례중 마제신이 1례로 3.3%의 동반율을 보였고, 구조적 이상이 있는 17례에서는 simple cyst 1례가 동반되어 6%의 동반율을 보였다(Table 2).

Table 2. Renal malformations in 76 Turner syndrome

Classic type	29 (17%)
Horseshoe kidney	2 (6.8%)
Axial malrotation	2 (6.8%)
Hypoplastic kidney	1 (3.4%)
Mosaicism	30 (3.3%)
Horseshoe kidney	1 (3.3%)
Structural aberration	17 (6%)
Simple cyst	1 (6%)

3) 핵형간의 신기형 동반율의 차이

전체 76례중 7례에서 신기형이 동반되어 9.2%의 동반율을 보였다.

본 고찰에서 전형적인 Turner 증후군과 mosaicism Turner 증후군간의 신기형의 동반율에 통계적 의의는 없었다 ($p > 0.05$). 그러나 전형적인 Turner 증후군에서 더욱 높은 신기형의 빈도를 확인할 수 있었다.

고 찰

Turner 증후군은 1959년 Ford 등²⁾에 의해 염색체 핵형이 45,XO임이 밝혀진 이래 림프구 염색체 분석 방법의 발달에 따라 mosaicism이나 환상(ring)염색체의 발견이 가능해졌고, 이후 임파구 핵형 분석의 banding 기술이 더욱 발달함에 따라 X isochromosome이나 부분 결손(partial deletion)과 같은 X 염색체의 미세 구조 변형까지 발견이 가능하게 되었다.

Turner 증후군의 핵형별 빈도를 보면 Hall과 Gilchrist⁹⁾는 45,XO가 50%, mosaicism이 30-40%, 구조적 이상중 isochromosome이 12-20%라고 했고, Lippe 등¹⁰⁾은 45,XO가 56%, mosaicism이 15%, 구조적 이상이 29%였다. 본 연구에서는 45XO가 38%, mosaicism이 40%, structural aberration이 22%였는데, 기존의 보고와는 다르게 전형적인 Turner 증후군핵형의 비율이 적었던 이유는 비교적 mosaicism 및 X 염색체의 구조적 이상의 발견이 많았고, 전형적인 Turner 증후군의 표현형을 보이는 경우에 본원과같은 3차 기관으로의 전원이 적었기 때문일 것으로 생각된다.

Turner 증후군의 전형적인 임상 양상중 왜소증, 방패가슴, 익상경, 그리고 사지의 림프수종등은 X 염색체의 단완 소실과 상관관계가 있고¹¹⁻¹⁵⁾, 성선 유지와 관련된 유전자는 X 염색체 단완의 근위부(band p11.2)와 장완의 중간부, 와위부(band q13, q26-qter)에 위치하므로 생식선 부전은 주로 X 염색체의 장완의 결실에 기인한다.^{13,15-17)}

여러 임상 증상 및 기형증에서 신, 요로 기형도 자주 동반되는데 그 빈도는 과거 문헌에서는 50% 이상에서 동반된다고 하였다^{3,4)}. 그 이후에 나온 보고서에도 그 빈도는 전체 Turner 증후군 환자의 33-60%로 비교적 높게 보고되어왔다.^{5,6)} 1988년 Lippe 등⁷⁾은 141례에서 복부 초음파와 경정맥 신우 조영술(intravenous pyelogram)을 시행하여 33%의 신기형 동반율을 보고하여 그 이전 보고들에 비해서는 낮은 동반율을 보고하였다. 1996년 Flynn 등⁸⁾은 43명의 Turner 증후군 환자에서 복부 초음파만을 시행하여 24%의 신기형 동반율을 보고하였으며 (Table 3), 아울러 전형적인 Turner 증후군에서는 15례중 8례(53.3%), mosaicism Turner 증후군에서는 28례중 2례(7.1%)의 신기형을 보고하여 통계적으로도 유의한 차이가 있음을 지적하였다($p=0.017$). 본 연구에서도 전형적인 Turner 증후군과 mosaicism을 보인 Turner 증후군에서 신기형의 빈도의 차이가 있는지 분석하였으나 통계적인 차이는 없었고 ($p>0.05$) 전형적인 Turner 증후군의 경우 29례중 5례(17%)의 신기형이 나타났고, 그 외 mosaicism이나 X 염색체의 구조적 이상을 보인 47례중 2례(4.2%)의 신기형이 나타나 전형적인 핵형을 보이는 경우에 더욱 높은 신기형 동반율을 보였다 (Table 4). Mosaicism Turner 증후군 환자는 Turner 증후군의 전형적인 표현형을 보이지 않기 때문에 과거에는 진단율이 낮았고, 염색체 검사 방법상의 문제로 과거에는 그 발견 비율도 낮았으나 최근들어 염색체 검사법의 발달로 보다 많은 mosaicism Turner 증후군을 찾아내게 되어 결과적으로 전체 Turner 증후군에서의 신기형의 빈도가 점차 낮아지고 있는 것으로 보고되고 있다. 본 연구에서도 전형적인 Turner 증후군을 제외한 경우가 62%로 과거의 문헌에 비해 비율이 증가되어 있어 전체 Turner 증후군에서의 신기형 동반율이 9.2%로 낮게 나왔다고 생각할 수 있다.

Table 3. Comparison of Renal malformation with other reports in Turner syndrome

	Lippe (1988)	Flynn (1996)	Authors (1997)
No. of Pts	141	43	76
Prevalence	47(33%)	10(24%)	7(9.2%)
Horseshoe kidney	10	6	3
Absent or hypoplastic kidney	4	1	1
Double collecting system	11	2	-
Malrotation	8	-	2
Renal cyst	-	1	1
Others	14	-	-

Table 4. Comparison of Renal malformation with other reports in Turner syndrome

	Flynn	Authors
Classic	8 / 15 (53%)*	5 / 29 (17%)**
Mosaicism	2 / 28 (7.1%)	1 / 30 (3.3%)
Structural aberration	-	1 / 17 (6%)
Total	10 / 43 (24%)	7 / 76 (9.2%)

* $p < 0.05$, ** NS (Fisher's exact test, $P=0.09$)

Turner 증후군에서 신기형의 동반율의 인종적 차이에 대한 문헌은 별로 없지만, 국내 보고¹⁸⁻¹⁹⁾에 의하면 신장 기형 및 중이염, 심장 기형등의 빈도가 외국에 비해 낮아 국내 Turner 증후군에서 임상 발현 양상이 경미하다고 하였다.

결론적으로 본 연구에서는 다른 외국 보고와는 다르게 mosaicism Turner 증후군이 40%로 가장 많았으며, 전형적인 Turner 증후군이 38%로 낮았고, 신기형의 빈도도 9.2%로 한국 소아 Turner 증후군에서의 신기형의 빈도는 다른 외국 보고보다 낮다고 생각된다. 핵형간 신기형의 빈도에는 통계적인 차이는 없었으나 전형적인 Turner 증후군에서 더욱 높은 동반율을 확인할 수 있었다.

참고 문헌

1. Turner HH: A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 23:566-574, 1938
2. Ford CE, Jones KE, Polani PE, Briggs JH: A sex chromosome anomaly in case of gonadal dysgenesis. *Lancet* 1:711-713, 1959
3. Matthies A, Macdiarmaid WD, Rallison ML: Renal anomalies in Turner syndrome. *Clin Pediatr* 10:561-565
4. Persky L, Owens R: Genitourinary tract abnormalities in Turner syndrome. *J Urol* 105: 309-313, 1971
5. Hall JG. Turner syndrome. In: King RA, Rotter JI, Motulsky AG(eds) *The genetic basis of common diseases*. Oxford Univ. Press, New York and Oxford, 1992, p895
6. Patton MA. Genetics. In: Campbell AGM, McIntosh N (eds) *Forfar and Ameal's textbook of pediatrics* Churchill and Livingstone Edinburgh and New York, 1992, p67-68
7. Lippe BM, Geffner ME, Dietrich RB: Renal malforma-

- tions in patients with Turner syndrome: Imaging in 141 patients. *Pediatrics* 82:852-856, 1988
8. Flynn MT, Ekstrom L, Arce MD, Colm C, Hilary MH: Prevalence of renal malformation in Turner syndrome. *Pediatr Nephrol* 10:498-500, 1996
 9. Hall JG, Gilchrist DM: Turner syndrome and its variants. *Pediatr Clin North Am* 37:1421-1440, 1990
 10. Lippe BM: Primary ovarian failure: In Kaplan SA(2nd ed.): *Clinical pediatric endocrinology*, Saunders Co, 1990, p325-366
 11. Ferguson-Smith MA: Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J Med Genet* 2:142-155, 1965
 12. Palmer CG, Reichmann A: Chromosomal and clinical findings in 110 females with Turner syndrome. *Hum Genet* 35:35-49, 1976
 13. Otto PG, Vianna-Morgamte AM, Otto PA: The Turner phenotype and the different types of human X isochromosome. *Hum Genet* 57:159-164, 1981
 14. Sarker R, Marimuthu KM: Association between the degree of mosaicism and the severity of syndrome in Turner mosaics and Klinefelter mosaicis. *Clin Genet* 24:420-428, 1983
 15. Wyss D, DeLozier CD, Daniell J, Engel E: Structural anomalies of the X chromosome: Personal observation and review of non-mosaic cases. *Clin Genet* 21:145-149, 1982
 16. Goldman B, Polani PE, Daker MG: Clinical and cytogenetic aspects of X chromosome deletion. *Clin Genet* 21:36-52, 1982
 17. Therman E, Dinniston C, Sarto GE: X chromosome constitution and the human female phenotype. *Hum Genet* 54:133-143, 1980.
 18. 박미정, 이진성, 김길영, 김덕희: 터너 증후군에서 핵형에 따른 임상 양상의 차이. *소아과* 38:143-150, 1995
 19. 양창현, 김덕희, 김길영, 양영호: Turner 증후군에 대한 임상적 고찰. *소아과* 30:1143-1151, 1987

=Abstract=

The Prevalence of Renal Malformation in Turner Syndrome in Korea.

Kwang Sik Rho, Ji Hong Kim, Pyung-Kil Kim, So Jung Chung, Duk Hi Kim

Department of Pediatrics, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : The prevalence of renal malformation in Turner syndrome has been quoted as being greater than 50% in older series. Recently in 1988, Lippe's review gave a prevalence of 33%, significantly lower than all previous reports. In 1996, Flynn reported that renal malformation occurs in approximately 24% of all girls with Turner syndrome, and that it is seldom seen in girls with mosaic karyotype who form the predominant subgroup. The aim of this study was to evaluate prevalence of renal malformation by karyotype in Turner syndrome in Korea.

Method : We evaluated 81 patients with Turner syndrome diagnosed in Yonsei University from Jan. 1987 to Dec. 1996. The patient entered in this study were those for whom both karyotype and ultrasound examination of the kidney were available.

Result :

- 1) The karyotype showed: 45,X; 29 cases (38%), mosaicism; 32 cases (40%), structural aberration; 17 cases (22%).
- 2) Of the 29 cases of pure 45,X karyotype, 5(17%) had abnormal renal findings, while these were found in only 1 of the 30 mosaic cases(3.3%), and in 1 of the 17 structural aberration cases(6%). The malformation included 3 cases of horseshoe kidney, 2 cases of axial malrotation, hypoplastic kidney and simple cyst each one. There was no statistical significance between 3 groups ($p=0.09$).

Conclusion : We conclude that renal malformation occurs in 9.2% in this study, therefore Korean girls with Turner syndrome have lower rates of renal malformation.

Key Words: Turner syndrome, Renal malformation, Karyotype